

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035300**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.26

(21) Номер заявки
201891351

(22) Дата подачи заявки
2016.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) **ВСПЕНИВАЕМАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГАЛОБЕТАЗОЛА (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ**

(31) **62/267,749**

(32) **2015.12.15**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/IB2016/057227**

(87) **WO 2017/103719 2017.06.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Готье Роберт Т., Хэммер Джеймс Д.
(US)**

(74) Представитель:
**Осипов К.В., Хмара М.В., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев А.С.
(RU)**

(56) **WO-A1-9627376
US-A1-2005069499
US-A1-2006018937
WO-A1-2015044857**

(57) Изобретение предлагает композицию и способ лечения различных кожных заболеваний. Композиция выполнена в виде вспениваемой композиции и содержит кортикостероид галобетазол.

B1

035300

035300

B1

Область изобретения

Изобретение относится к местным препаратам для лечения состояний кожи, более конкретно, к вспениваемой композиции, содержащей кортикостероид, а именно пропионат галобетазола и родственные вещества, и к способам применения такой композиции при лечении дерматозов.

Предшествующий уровень техники

Кортикостероиды являются хорошо известными противовоспалительными соединениями, которые используются известным образом при лечении воспалительных заболеваний, таких как аллергический контактный дерматит, экзема, астеатозная экзема, монетовидная экзема, детская экзема и пеленочный дерматит; псориаз, включая бляшечный псориаз, ладонноподошвенный псориаз и т.д., себорейный дерматит, атопический дерматит, герпетиформный дерматит, нейродермит, простой хронический лишай, красный плоский лишай, подострая кожная красная волчанка, крапивница, дискоидная красная волчанка, хронический гипертрофический плоский лишай, кольцевидная гранулема, келоидные рубцы, реакции на укусы насекомых и паукообразных, розовый лишай, эритема и пруриг. Препараты, содержащие такие активные вещества, обычно наносят на участок кожи в виде мазей, гелей, кремов, спреев и лосьонов.

Существует необходимость в лечении кожных заболеваний, требующих лечения кортикостероидами с использованием улучшенных композиций, которые нацеливают высокоэффективный кортикостероид на участок кожи, обладают улучшенной доставкой активного вещества, улучшенной стабильностью композиции, повышенным комфортом для пациента и улучшенным распределением продукта по поверхности кожи, подлежащей лечению. Настоящее изобретение обеспечивает улучшенную вспениваемую композицию, которая отвечает этим потребностям и которая является высокоэффективной при специфической доставке галобетазола, т.е. пропионата галобетазола.

Сущность изобретения

Представленная здесь вспениваемая композиция не использует традиционной буферной системы, которая добавляет трудности при производстве. Однако она демонстрирует стабильное значение pH, повышенную стабильность галобетазола и повышенную эффективность при лечении по сравнению с другими вариантами лечения.

Композиция согласно настоящему изобретению демонстрирует клиническую эффективность, которая превосходит сопоставимые вспениваемые композиции, которые включают другие подходящие кортикостероиды, которые обычно считаются более эффективными, такие как пропионат клобетазола (пена Olux®). Кроме того, было обнаружено, что композиции согласно настоящему изобретению являются стабильными и демонстрируют очень хорошую долгосрочную стабильность при хранении.

Как будет далее пояснено ниже, композиция согласно настоящему изобретению достигает высокого уровня клинической эффективности без значительного снижения трансэпидермальной потери воды (TEWL - от англ. transepidermal water loss). Исследования проводимости кожи также продемонстрировали, что композиция согласно настоящему изобретению не оказывает заметного повышения гидратации кожи. Композиции согласно настоящему изобретению содержат определенные комбинации ингредиентов, которые взаимодействуют синергически с получением улучшенных результатов, описанных здесь, без повышения гидратации кожи или снижения трансэпидермальной потери воды.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает вспениваемую композицию, стабильную в течение более 36 месяцев хранения, для лечения кожных заболеваний и расстройств, таких как дерматозы, чувствительные к кортикостероидам. Композиция включает: а) галобетазол или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и сольваты; б) алифатический спирт; с) по меньшей мере один структурирующий пену агент (включая один или более жирных спиртов, один или более неионных сурфактантов, или их комбинации); d) полиол; и f) воду, причем композиция не содержит буфера. В вариантах осуществления изобретения композиция может дополнительно включать бензойную кислоту в качестве ингибитора коррозии контейнера.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой стабильную, терапевтически эффективную композицию, состоящую по существу из: а) галобетазола или его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и сольватов; б) алифатического спирта; с) по меньшей мере одного структурирующего пену агента, выбранного из одного или более жирных спиртов, одного или более неионных сурфактантов, или их комбинаций; d) полиола; f) воды; и g) возможно, бензойной кислоты в качестве ингибитора коррозии контейнера, если композицию хранят в металлическом контейнере или баллоне. Композиция не содержит буфера. Композиция может не содержать второго терапевтического агента в дополнение к галобетазолу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой стабильную композицию, состоящую из: а) галобетазола или его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и сольватов; б) алифатического спирта; с) по меньшей мере одного структурирующего пену агента, выбранного из одного или более жирных спиртов, одного или более неионных сурфактантов, или их комбинаций; d) полиола; f) воды; и g) возможно, бензойной кислоты в качестве ингибитора коррозии контейнера, если композицию хранят в металлическом контейнере или баллоне. Композиция не содержит буфера. Композиция может не содержать второго терапевтического агента в дополнение к галобетазолу.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, имеющего кожное

заболевание или расстройство, или подверженного риску кожного заболевания или расстройства. Этот способ включает местное применение субъекту, нуждающемуся в этом, вспениваемой композиции согласно настоящему изобретению, тем самым осуществляя лечение кожного расстройства или заболевания. В вариантах осуществления изобретения кожное расстройство или заболевание является дерматозом, чувствительным к кортикостероидам, таким как атопический дерматит, себорейный дерматит, контактный дерматит, псориаз, атопическая экзема, детская экзема, монетовидная экзема, простой лишай, красный плоский лишай, воспаление кожи, потница, розовый лишай, эритема и прурит.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлено графическое изображение, представляющее клинические данные, касающиеся введения композиций согласно изобретению в одном варианте осуществления изобретения;

на фиг. 2 - графическое изображение, представляющее клинические данные, касающиеся введения композиций согласно настоящему изобретению в одном варианте осуществления изобретения;

на фиг. 3 - графическое изображение, представляющее данные стабильности, относящиеся к прогнозируемому сроку годности композиций согласно настоящему изобретению в одном варианте осуществления изобретения, на основе анализа активного ингредиента;

на фиг. 4 - графическое изображение, представляющее данные стабильности, относящиеся к прогнозируемому сроку годности композиций согласно настоящему изобретению в одном варианте осуществления изобретения, на основе анализа продукта разложения активного ингредиента;

на фиг. 5 - графическое изображение, представляющее данные стабильности, относящиеся к pH композиций согласно настоящему изобретению в одном варианте осуществления изобретения.

Подробное описание изобретения

Перед тем как настоящие композиции и способы будут описаны далее, следует понимать, что это изобретение не ограничено описанными конкретными композициями, способами и экспериментальными условиями, поскольку такие композиции, способы и условия могут варьироваться. Следует также понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Как используется в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Так, например, ссылки на "способ" включают один или более способов и/или стадий описанного здесь типа, которые станут очевидными для специалистов в данной области после прочтения этого раскрытия и т. д.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя на практике или в испытаниях изобретения можно использовать любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, далее описаны предпочтительные способы и материалы.

Композиции.

Настоящее изобретение предлагает стабильную при хранении вспениваемую композицию для лечения кожных заболеваний и расстройств, таких как дерматозы, чувствительные к кортикостероидам. Композиция включает: а) галобетазол или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и сольваты; б) алифатический спирт; с) один или более структурирующих пену агентов (включая один или более жирных спиртов, один или более сурфактантов, или их комбинации); d) полиол; и e) воду, причем композиция не содержит буфера.

Композицию согласно настоящему изобретению наносят на участок, подлежащий обработке, (после вспенивания) или на вспомогательный участок, такой как рука (после вспенивания), для нанесения на участок, подлежащий обработке, в виде пены. При нанесении композиция первоначально представляет собой муссоподобную пену, которая выполнена с возможностью разрушения при температуре кожи при низком прикладываемом сдвиге, позволяющем галобетазолу насыщать участок, подлежащий обработке. Описанная здесь система обеспечивает усиленное проникновение галобетазола через эпидермис. Эта композиция обладает идеальными характеристиками между традиционной жесткой (муссоподобной) и термолабильной (быстроразрушающейся) пенами, которую получают без буферизации. Было обнаружено, что улучшенная стабилизация галобетазола достигается за счет добавления небольшого количества бензойной кислоты в качестве ингибитора коррозии контейнера.

Алифатический спирт предпочтительно может быть выбран из метилового, этилового, изопропилового и бутилового спиртов и смесей двух или более из них. В одном варианте алифатический спирт представляет собой этиловый спирт. В вариантах осуществления алифатический спирт, такой как этиловый спирт, включают в композицию в количестве приблизительно 40-70 мас.%, 45-65 мас.%, 50-60 мас.% или 55-60 мас.% или в количестве приблизительно: 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 или 65 мас.%.

Настоящая композиция дополнительно включает один или более структурирующих пену агентов, таких как один или более жирных спиртов. Один или более жирных спиртов, включенных в композицию настоящего изобретения, имеют линейный или разветвленный углеродный скелет, который содержит 6-

22 атомов углерода. В вариантах осуществления изобретения один или более жирных спиртов имеют линейный или разветвленный углеродный скелет, который содержит 10-18 атомов углерода. В различных вариантах осуществления изобретения жирный спирт выбирают из группы, состоящей из лаурилового спирта, миристилового спирта, цетилового спирта, лаурилового спирта, стеарилового спирта, октилдодеканола и их комбинаций. Однако другие жирные спирты будут очевидны специалистам в данной области. В одном варианте осуществления изобретения предпочтительны смеси цетилового спирта и стеарилового спирта, например цетостеариловый спирт.

В вариантах осуществления изобретения жирный спирт, такой как цетостеариловый спирт, включают в композицию в количестве приблизительно 0,05-1,0 мас.%, 0,06-0,95 мас.%, 0,07-0,9 мас.%, 0,08-0,75 мас.%, 0,09-0,7 мас.%, 0,1-0,65 мас.%, 0,15-0,6 мас.%, 0,2-0,5 мас.%, 0,2-0,4 мас.% или 0,2-0,3 мас.% или в количестве приблизительно: 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35 или 0,36 мас.%.

Настоящая композиция дополнительно включает один или более структурирующих пену агентов, таких как один или более сурфактантов. Неионные сурфактанты, которые могут быть использованы в композиции согласно настоящему изобретению, обычно включают этоксилированные спирты. Неионные сурфактанты, которые могут быть использованы в композиции согласно настоящему изобретению, включают глицерилстеарат, ПЭГ 100-стеарат, полиоксил-20-кетостеариловый эфир, глицерилмоноолеат, глицерилпальмитостеарат, полиоксил-20-стеарат, полиоксил-40-стеарат, полиоксил-60-стеарат, полиоксил-80-стеарат, полиоксил-20-олеат, полиоксил-40-олеат, полиоксил-60-олеат, полиоксил-80-олеат, полиоксил-20-пальмитат, полиоксил-40-пальмитат, полиоксил-60-пальмитат, полиоксил-80-пальмитат, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонопальмитат, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоностеарат, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеат, лаурет-2, лаурет-4, лаурет-6 и лаурет-8. Однако другие неионные сурфактанты будут очевидны специалистам в данной области техники. В предпочтительном варианте осуществления неионным сурфактантом является полиоксил-20-кетостеариловый эфир. В вариантах осуществления неионный сурфактант, такой как полиоксил-20-кетостеариловый эфир, включают в композицию в количестве приблизительно 0,05-1,0 мас.%, 0,06-0,95 мас.%, 0,07-0,9 мас.%, 0,08-0,75 мас.%, 0,09-0,7 мас.%, 0,1-0,65 мас.%, 0,15-0,6 мас.%, 0,2-0,5 мас.%, 0,2-0,4 мас.% или 0,2-0,3 мас.% или в количестве приблизительно: 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35 или 0,36 мас.%.

Настоящая композиция дополнительно включает один или более структурирующих пену агентов, включая комбинации одного или более жирных спиртов и одного или более сурфактантов. Жирноспиртовой компонент выбирают из группы, состоящей из лаурилового спирта, миристилового спирта, цетилового спирта, лаурилового спирта, стеарилового спирта, октилдодеканола и их комбинаций. Неионный компонент выбирают из группы, состоящей из глицерилстеарата, ПЭГ-100-стеарата, полиоксил-20-кетостеарилового эфира, глицерилмоноолеата, глицерилпальмитостеарата, полиоксил-20-стеарата, полиоксил-40-стеарата, полиоксил-60-стеарата, полиоксил-80-стеарата, полиоксил-20-олеата, полиоксил-40-олеата, полиоксил-60-олеата, полиоксил-80-олеата, полиоксил-20-пальмитата, полиоксил-40-пальмитата, полиоксил-60-пальмитата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолаурата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонопальмитата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоностеарата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеата, лаурета-2, лаурета-4, лаурета-6 и лаурета-8. Однако другие жирные спирты и другие неионные сурфактанты будут очевидны специалистам в данной области техники. В предпочтительном варианте осуществления комбинация жирного спирта и неионного сурфактанта включает цетиловый спирт, стеариловый спирт и одно или более веществ, выбранных из полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолаурата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонопальмитата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоностеарата, полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеата, например, Emulsifying Wax, NF (Эмульгирующий воск, Национальный формуляр (НФ)).

В вариантах осуществления структурирующий пену агент (агенты) включают в композицию в количестве приблизительно 0,1-4,0 мас.%, 0,1-3,5 мас.%, 0,1-3,0 мас.%, 0,1-2,5 мас.%, 0,1-2,0 мас.%, 0,5-2,0 мас.%, 1,0-2,0 мас.%, 1,5-2,0 мас.% или 1,6-1,9 мас.% или в количестве приблизительно: 1,5, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95 или 2,0 мас.%.

В вариантах осуществления эмульгирующий воск НФ включают в композицию в количестве приблизительно 0,1-4,0 мас.%, 0,1-3,5 мас.%, 0,1-3,0 мас.%, 0,1-2,5 мас.%, 0,1-2,0 мас.%, 0,5-2,0 мас.%, 1,0-2,0 мас.%, 1,0-1,5 мас.% или 1,0-1,1 мас.% или в количестве приблизительно: 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65 или 1,70, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95 или 2,0 мас.%.

Полиольный компонент композиции может функционировать в качестве усилителя растворимости для кортикостероида и может иметь традиционные свойства увлажнителя. Такие полиолы могут включать такие материалы, как глицерин, пропиленгликоль, бутиленгликоль, дипропиленгликоль, пентиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное; и эти полиольные материалы могут быть использованы либо отдельно, либо в комбинации в препаратах согласно настоящему изобретению. В предпочтительном варианте осуществления изобретения полиолом является пропиленгликоль. В вариантах осуществления усилитель растворимости полиола включают в композицию в количестве приблизи-

тельно 1-10 мас.%, 2-8 мас.%, 3-7 мас.% или 4-6 мас.% или в количестве приблизительно: 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 или 10,0 мас.%; или в количестве приблизительно: 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,25, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 или 7,0 мас.%.

Композиция согласно настоящему изобретению может содержаться в контейнере (например, также известном как баллон) и дозироваться из контейнера, способного выдерживать давление газа-пропеллента и имеющего соответствующий клапан и механизм для дозирования композиции в виде пены под давлением. Если контейнер изготовлен из материала, такого как алюминий или олово, который, вероятно, будет подвергаться коррозии под действием композиции, в случае, если внутренняя оболочка будет нарушаться, композиция может включать в себя один ингибитор коррозии в качестве добавки. Подходящие ингибиторы коррозии включают органические кислоты, такие как, но не ограничиваясь ими, сорбиновая кислота, бензойная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, капроновая кислота, щавелевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота и углекислота кислота. В вариантах осуществления изобретения ингибитор коррозии может быть включен в композицию в количестве менее приблизительно: 0,0015, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 мас.%.

Используемый пропеллент может быть выбран из обычных аэрозольных пропеллентов. Таким образом, можно выбрать пропеллент из пропана, н-бутана, изобутана, н-пентана, изопентана, дихлордифторметана, дихлортетрафторэтана, октафторциклобутана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1-дифторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и смесей двух или более из них. Уровень пропеллента должен быть отрегулирован для оптимизации качества пены и получения традиционных характеристик жесткости (муссоподобности) и термолабильности (быстрое разрушение). В вариантах осуществления изобретения пропеллент включают в композицию в количестве приблизительно 2,75-6,25 мас.%, 3-6 мас.% или 3,25-5,75 мас.%; или в количестве приблизительно мас.%. 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, 6 или 6,25 мас.%.

Настоящая композиция дополнительно включает водный компонент, такой как вода. В вариантах осуществления изобретения воду включают в композицию в количестве приблизительно 25-45 мас.%, 30-40 мас.% или 35-40 мас.%; или в количестве приблизительно: 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мас.%.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанные ингредиенты присутствуют в определенных соотношениях. Ряд композиций можно приготовить в соответствии с настоящим изобретением, как показано ниже в табл. I-VI, в которых перечислены диапазоны составов для таких композиций.

Таблица I. Диапазоны компонентов композиций

Компонент	мас. %
Алифатический спирт	40-60
Структурирующие пену агенты (жирные спирты, неионные сурфактанты и их комбинации)	0,1-4,0
Полиольный усилитель растворимости	1-10
Вода	30-40
Ингибитор коррозии	менее 0,001

Таблица II. Диапазоны компонентов композиций

Компонент	мас. %
Алифатический спирт	50-60
Жирный спирт и/или неионный сурфактант	0,1-1,0
Эмульгирующий воск НФ	0,5-2,0
Полиольный усилитель растворимости	2-8
Вода	35-40
Ингибитор коррозии	менее 0,001

Таблица III. Диапазоны компонентов композиций

Компонент	мас. %
Алифатический спирт	50-60
Эмульгирующий воск НФ	0,5-2,0
Жирный спирт	0,1-0,4
Неионный сурфактант	0,1-0,4
Полиольный усилитель растворимости	2-8
Вода	35-40
Ингибитор коррозии	менее 0,001

Таблица IV. Диапазоны компонентов композиций

Компонент	мас. %
Алифатический спирт	50-60
Эмульгирующий воск НФ	1,0-1,1
Жирный спирт	0,2-0,3
Неионный сурфактант	0,2-0,3
Полиольный усилитель растворимости	2-8
Вода	35-40
Ингибитор коррозии	менее 0,001

Таблица V. Диапазоны компонентов композиций

Компонент	мас. %
Этиловый спирт	40-60
Эмульгирующий воск НФ	0,1-5,0
Цетостеариловый спирт	0,05-1,0
Полиоксил-20-цетостеариловый эфир	0,05-1,0
Пропиленгликоль	1-10
Вода	30-40
Бензойная кислота	менее 0,001

Таблица VI. Композиции пропионата галобетазола

Компонент	мас. %
Пропионат галобетазола	0,05
Этиловый спирт	50-60
Эмульгирующий воск НФ	1,0-1,1
Цетостеариловый спирт	0,2-0,3
Полиоксил-20-цетостеариловый эфир	0,2-0,3
Пропиленгликоль	2-8
Вода	35-40
Бензойная кислота	менее 0,001

Препараты, основанные на соотношениях, приведенных в табл. I-VI, будут дополнительно включать материал галобетазола и могут также включать вспомогательные ингредиенты, такие как консерванты, ароматизаторы, красители, агенты для регулирования вязкости и тому подобное. Галобетазол предпочтительно присутствует в количестве приблизительно 0,01-1,0 мас.% более предпочтительно приблизительно 0,05-0,2 мас.%. В предпочтительном варианте осуществления изобретения галобетазол представляет собой пропионат галоабетазола.

В отличие от типичных вспениваемых композиций композиция согласно настоящему изобретению не содержит буферной системы. Таким образом, композиция не содержит традиционного буфера. Во время приготовления незначительное количество добавленного ингибитора коррозии служит для поддержания продукта при рН в общем диапазоне приблизительно 4,0-6,3 и предпочтительно приблизительно 5,0-5,5. В вариантах осуществления изобретения предпочтительным ингибитором коррозии является бензойная кислота в количестве менее приблизительно 0,0015, 0,001 или 0,0005 мас.%.

Обнаружено, что при дозировании из баллона (т.е. контейнера) композиции согласно настоящему изобретению получают в виде твердой муссоподобной пены, которая остается термически стабильной на поверхности кожи до тех пор, пока ее не будут наносить с легким сдвигом на место нанесения. Термическая стабильность пены при приблизительно 32-37°C была продемонстрирована в течение не менее 600 с. Термическая стабильность пены при приблизительно 20-25°C была продемонстрирована в течение не менее 1200 с. Неожиданно то, что она остается жесткой и муссоподобной при температуре кожи, но ведет себя как традиционная термолабильная (быстроразрушающаяся) пена при применении усилий сдвига, что позволяет ее легко использовать и наносить на участок, подлежащий обработке.

Обнаружено, что композиция согласно настоящему изобретению обладает очень хорошей стабильностью в условиях хранения. Как известно в данной области, пропионат галобетазола может разлагаться в условиях хранения, а некоторые из продуктов разложения или примесей, получаемых в результате этого, включают: дифлоразон-17-пропионат; дифлоразон-21-пропионат; дифлоразон-17-пропионат, 21-мезилат; дифлоразон-17-пропионат, 21-ацетат; аналог галобетазола Δ_{16} и аналог галобетазола спиро.

Количество продуктов разложения галобетазольного материала, таких как продукты разложения пропионата галобетазола, непосредственно связано со степенью разложения галобетазольного материала.

Композиции согласно настоящему изобретению являются стабильными при хранении, так что количество в них продуктов разложения галобетазольного материала после хранения в течение шести месяцев при 40°C составляет менее 5% и при хранении в течение 24 месяцев при 25°C составляет менее 2% от общего количества галобетазольного материала, содержащегося в них во время изготовления.

Стабильность при хранении композиций согласно настоящему изобретению может быть продемонстрирована с помощью стабильности pH композиции, анализа количества галобетазольного материала, такого как пропионат галобетазола, и/или путем анализа количества одного или более продуктов разложения галобетазольного материала.

В одном варианте осуществления изобретения композиция согласно настоящему изобретению обладает приемлемым сроком годности более чем приблизительно 36, 39, 42, 45, 48 или более месяцев. Например, в вариантах осуществления срок годности согласно настоящему изобретению может проецироваться более чем на 36 месяцев с использованием стандартных методов анализа, таких как описанные в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH) Q1A (R2) для промышленности, в испытаниях стабильности новых лекарственных веществ и продуктов (доступно в интернете на fda.gov/downloads/drugs/guidancescomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073369.pdf; и полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, в частности, для изучения методов анализа, которые следует использовать). Согласно этому руководству обычно нет необходимости проводить формальный статистический анализ данных, которые показывают небольшое разложение и небольшую изменчивость. Рекомендуемый подход для анализа данных, которые, как ожидается, будут меняться со временем, заключается в применении 95%-ного одностороннего доверительного интервала (ДИ) к среднему значению и в определении времени, в течение которого доверительный интервал пересекает критерий принятия.

В различных вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению является стабильной, с приемлемым сроком годности по меньшей мере шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет приемлемый срок годности по меньшей мере один год. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет приемлемый срок годности по меньшей мере 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 или более месяцев при температуре окружающей среды, как определено описанным методом анализа выше (и используется в примере 4 в настоящем документе) в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH) Q1A (R2) для промышленности, в испытаниях стабильности новых лекарственных веществ и продуктов.

В некоторых вариантах осуществления композиции согласно настоящему изобретению являются стабильными при хранении, так что количество продуктов разложения галобетазольного материала в них после хранения при 40°C в течение по меньшей мере 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 или 48 месяцев составляет менее приблизительно 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% от общего количества галобетазольного материала, содержащегося в них во время изготовления.

Приготовление и упаковка в баллон.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения вспениваемой фармацевтической композиции носителя, как описано выше, который включает смешивание алифатического спирта, одного или более структурирующих пену агентов, таких как жирный спирт и неионный сурфактант, полиола и воды, и нагревание до температуры по меньшей мере 45°C, более предпочтительно по меньшей мере 65°C. Согласно еще одному варианту осуществления изобретения композиция носителя включает в себя ингибитор коррозии. Согласно признаку настоящего изобретения галобетазол добавляют к носителю при температуре ниже 60°C, более предпочтительно ниже 50°C. Путем добавления галобетазола при более низкой температуре в процессе изготовления скорость разложения галобетазола заметно снижается, и, следовательно, уменьшается количество продуктов разложения.

Согласно еще одному признаку настоящего изобретения вспениваемую композицию помещают в баллоны при температуре выше 35°C, наиболее предпочтительно выше 42°C. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения баллоны изготавливают из металла, имеющего сопротивление разрывающему внутреннему давлению по меньшей мере 270 psig (фунтов на квадратный дюйм манометрического или избыточного давления) (1.861584469158 мПа), более предпочтительно из олова или алюминия, и покрывают с внутренней стороны для предотвращения разрушения и коррозии. Другим признаком настоящего изобретения является аэрозольный клапан, более предпочтительно реверсионный клапан, распыляющий содержимое только в перевернутом положении. Еще одним признаком настоящего изобретения является комбинация исполнительных механизмов и клапанов, способная дозировать пену с контролируемой скоростью с предпочтительными косметическими характеристиками.

Другим аспектом изобретения является аэрозольный пропеллент, выбранный из пропана, н-бутана, изобутана, н-пентана, изопентана, дихлордифторметана, дихлортетрафторэтана, октафторциклобутана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1-дифторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и смесей двух или более из них, для получения прозрачного однофазного раствора, когда баллоны заполняют пропеллентом.

Способы лечения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, имеющего кожное заболевание или расстройство или подверженного риску кожного заболевания или расстройства. Этот способ включает в себя местное применение субъекту, нуждающемуся в этом, вспениваемой композиции согласно изобретению, тем самым осуществляя лечение кожного расстройства или заболевания.

Конкретные дерматозы, чувствительные к кортикостероиду, которые лечат с использованием способов и местных вспениваемых композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, воспалительные заболевания, такие как аллергический контактный дерматит, экзема, астеатозная экзема, монетовидная экзема, детская экзема и пеленочный дерматит, псориаз, включая бляшечный псориаз, ладонноподошвенный псориаз и т.д., себорейный дерматит, атопический дерматит, герпетический дерматит, нейродермит, простой хронический лишай, красный плоский лишай, подострая кожная красная волчанка, крапивница, дискоидная красная волчанка, хронический гипертрофический плоский лишай, кольцевидная гранулема, келоидные рубцы, реакции на укусы насекомых и паукообразных, розовый лишай, эритема и прурит.

Способы и композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы для профилактики, а также для улучшения признаков и/или симптомов дерматозов, чувствительных к кортикостероидам. Термины "лечение" и "обработка", используемые для описания лечения дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, у пациента, включают в себя предотвращение, ингибирование или улучшение дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, у пациента, например, замедление прогрессирования дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, и/или уменьшение или улучшение признака или симптома дерматоза, чувствительного к кортикостероидам.

Терапевтически эффективное количество местной вспениваемой композиции согласно настоящему изобретению представляет собой количество, которое оказывает благотворное влияние на дерматоз, чувствительный к кортикостероидам, у лечащегося пациента. Например, терапевтически эффективное количество композиции согласно настоящему изобретению является эффективным для заметного снижения воспаления, шелушения, псориазических чешуек, эритемы, уплотнений, утолщения кожи и/или зуда у пациента, которого лечат от дерматоза, чувствительного к кортикостероидам.

Пациентов, имеющих или подверженных риску дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, определяют с использованием известных медицинских диагностических методов.

Термин "пациент" или "субъект" относится к индивидууму, нуждающемуся в лечении дерматоза, чувствительного к кортикостероидам. Пациенты-люди упоминаются здесь специально, хотя эти термины не ограничиваются людьми и охватывают млекопитающих, а также других животных, таких как, но не ограничиваясь этим, нечеловеческие приматы, кошки, собаки, коровы, лошади, грызуны, свиньи, овцы, козы и домашняя птица, и другие животные, нуждающиеся в лечении дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, встречающегося в ветеринарной практике.

Композицию согласно настоящему изобретению можно вводить однократно или в течение нескольких недель. Например, композицию, описанную здесь, можно применять местно по меньшей мере один или два раза в день. Введение может включать несколько доз, применяемых местно в течение периода дней или недель, например, для лечения дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, или несколько коротких курсов терапии в течение периода месяцев или лет для предотвращения рецидивов или вспышек воспалительного заболевания.

Терапевтически эффективное количество композиции в соответствии с настоящим изобретением будет варьироваться в зависимости от конкретной используемой рецептуры, тяжести дерматоза, чувствительного к кортикостероидам, подлежащего лечению, вида пациента, возраста и пола пациента, и общего физического состояния пациента, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить терапевтически эффективное количество с учетом этих и других соображений, типичных для медицинской практики. В общем, предполагается, что терапевтически эффективное количество, применяемое местно, будет определяться площадью поверхности тела, вовлеченной в заболевание или состоя-

ние, и, вероятно, будет находиться в диапазоне от 0,5 до 3,5 г на одно применение при введении дважды в день. Кроме того, дозировка может быть скорректирована в зависимости от того, должно ли лечение быть однократным или продолжающимся.

Способы лечения в соответствии с настоящим изобретением возможно включают подготовку области, подлежащей лечению, путем очистки с помощью подходящей композиции, содержащей сурфактант. Продукт также можно использовать в сочетании с увлажняющим средством для кожи.

Следующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения, но не предназначены для ограничения объема изобретения. В то время как они являются типичными для тех, которые могут быть использованы, в качестве альтернативы могут использоваться другие процедуры, методологии или методы, известные специалистам в данной области.

Пример 1. Вспениваемая композиция пропионата галобетазола.

Композицию готовили в соответствии с настоящим изобретением с использованием композиции табл. VI выше. В табл. VI представлена конкретная композиция, основанная на диапазонах, указанных выше в табл. I.

В этой процедуре вспениваемый фармацевтический носитель получают путем смешивания и нагревания этилового спирта, добавления бензойной кислоты, пропиленгликоля, полиоксил-20-цетостеарилового эфира, цетостеарилового спирта и эмульгирующего воска и перемешивания до однородности. Затем носитель охлаждают, и добавляют пропионат галобетазола, и перемешивают до однородности. Очевидно, что модификации и варианты этой процедуры будут очевидны специалистам в данной области техники.

Пример 2. Гидратация кожи и трансэпидермальная потеря воды (TEWL).

Была проведена серия исследований для оценки свойств и преимуществ композиции согласно настоящему изобретению. Эти исследования проводили с использованием препарата, имеющего состав в соответствии с табл. VI, как описано выше. В первом исследовании гидратацию кожи определяли с помощью измерителя проводимости IBS Skicon-200, оснащенного зондом MeasurementTechnologies [блок 2283, зонд A], чтобы дополнительно повысить его способность измерять изменения в гидратации поверхности кожи.

Данные подтверждают, что композиция согласно настоящему изобретению не повышала гидратацию кожи при нанесении на бритую кожу и не считалась окклюзионной. Фактически, композиция уменьшала гидратацию кожи (т.е. обезвоживала) при нанесении на выбритую кожу.

Дальнейшее исследование проводили, измеряя трансэпидермальную потерю воды (TEWL) кожей, обработанной композицией согласно настоящему изобретению. Компьютеризированную испарительную систему измеряли с помощью недавно калиброванной системы испарителя cyberDERM RG1 (Broomall, PA) с TEWL-зондами [блок RG1-09-048, зонды 715 и 716], которые были произведены компанией Cortex Technology (Хадсунн, Дания).

Данные подтверждают, что композиция согласно настоящему изобретению при нанесении на бритую кожу не снижала TEWL.

Повышенная гидратация кожи обычно связана с увеличением проникновения активного фармацевтического ингредиента (т.е. галобетазола) и, следовательно, с повышенной эффективностью. Аналогичным образом, снижение TEWL связано с повышенной гидратацией, повышенным проникновением активного фармацевтического ингредиента (т.е. галобетазола) и, следовательно, с повышенной эффективностью.

Неожиданно испытываемая композиция, по-видимому, не действует как окклюзионная, поскольку TEWL не уменьшалась и не наблюдалось повышения гидратации кожи.

Пример 3. Клиническая эффективность.

Дальнейшее экспериментальное исследование оценивало клиническую эффективность композиции согласно настоящему изобретению, имеющей состав из табл. VI, представленной выше, при лечении пациентов с бляшечным псориазом.

Результаты.

52% пациентов с псориазом, получавших композицию согласно настоящему изобретению, имеющую состав, описанный выше, и 0,0% пациентов, получавших идентичную композицию, не содержащую галобетазола (контрольный носитель), достигли "успеха в лечении".

Определения.

Общая степень тяжести заболевания (ODS): при каждом посещении общая степень тяжести псориаза субъекта в области лечения с учетом трех отдельных клинических признаков псориаза (псориазные бляшки, эритема и высота бляшек) оценивалась с использованием пятибалльной шкалы от 0 - чисто до 4 - сильно выражено/очень сильно выражено. Чтобы быть включенными в исследование, испытуемые должны были иметь, по меньшей мере, умеренную оценку ODS (более 3)

035300

Чисто (0)	
Псориазные бляшки	Отсутствие псориазных бляшек
Эритема	Отсутствие эритемы (может присутствовать гиперпигментация)
Высота бляшек	Отсутствие возвышения бляшек выше нормального уровня кожи

Почти чисто (1)	
Псориазные бляшки	Ограниченное количество очень мелких чешуек частично покрывает некоторые из бляшек
Эритема	Бледная красная окраска
Высота бляшек	Очень небольшое возвышение над нормальным уровнем кожи, скорее является ощутимым, чем видимым

Слабо (2)	
Псориазные бляшки	В основном мелкие чешуйки; некоторые бляшки частично покрыты
Эритема	Светлая красная окраска
Высота бляшек	Слабое, но определенное возвышение над нормальным уровнем кожи, как правило, с краями, которые являются нечеткими или размытыми на некоторых бляшках

Умеренно (3)	
Псориазные бляшки	Преобладают до некоторой степени более грубые чешуйки; большинство бляшек частично покрыты
Эритема	Умеренная красная окраска
Высота бляшек	Умеренное возвышение с округлыми или размытыми краями на большинстве бляшек

Сильно выражено/очень сильно выражено (4)	
Псориазные бляшки	Преобладают грубые, толстые прочные чешуйки; фактически все бляшки покрыты; грубая поверхность
Эритема	Красная окраска от темной до глубокой
Высота бляшек	Заметное – весьма заметное возвышение с резкими твердыми – весьма твердыми краями фактически всех бляшек

Клинические признаки бляшечного псориаза: при каждом посещении средняя степень тяжести каждой из трех ключевых характеристик бляшечного псориаза (псориазные бляшки, эритема и высота бляшек) в области лечения оценивали с использованием пятибалльной шкалы от 0 - чисто до 4 - сильно выражено/очень сильно выражено

Псориазические бляшки:		
0	Чисто	Отсутствие псориазических бляшек
1	Почти чисто	Ограниченное количество очень мелких чешуек частично покрывает некоторые из бляшек
2	Слабо	В основном преобладают мелкие чешуйки; некоторые бляшки частично покрыты
3	Умеренно	Преобладают до некоторой степени более грубые чешуйки; большинство бляшек частично покрыты
4	Сильно выражено/очень сильно выражено	Преобладают грубые, толстые прочные чешуйки; фактически все бляшки покрыты; грубая

Эритема:		
0	Чисто	Отсутствие эритемы (может присутствовать гиперпигментация)
1	Почти чисто	Бледная красная окраска
2	Слабо	Светлая красная окраска
3	Умеренно	Умеренная красная окраска
4	Сильно выражено/очень сильно выражено	Красная окраска от темной до глубокой

Высота бляшек:		
0	Чисто	Отсутствие возвышения бляшек выше нормального уровня кожи
1	Почти чисто	Очень небольшое возвышение над нормальным уровнем кожи, скорее ощущается, чем
2	Слабо	Слабое, но определенное возвышение над нормальным уровнем кожи, как правило с краями, которые являются нечеткими или размытыми на некоторых бляшках
3	Умеренно	Умеренное возвышение с округлыми или размытыми краями на большинстве бляшек
4	Сильно выражено/очень сильно выражено	Заметное – весьма заметное возвышение с резкими твердыми – весьма твердыми краями фактически всех бляшек

Прурит: при каждом посещении тяжесть прурита оценивали по шестибальной шкале от 0 - нет до 5 - тяжелый в соответствии со следующей шкалой:

Прурит		
0	Нет	Зуда не наблюдается
1	Слабый	Зуд ощущается только изредка, присутствует только при расслаблении, не присутствует при сосредоточении внимания на других действиях
2	От слабого до умеренного	Промежуточный между 1 и 3
3	Умеренный	Зуд ощущается часто, раздражает, иногда нарушает сон и дневную деятельность
4	От умеренного до тяжелого	Промежуточный между 3 и 5
5	Тяжелый	Постоянный зуд, раздражающий; частые нарушения сна, препятствует деятельности

Для включения в исследование испытуемые должны были иметь как минимум умеренный показатель ODS (не менее 3). Все испытуемые ИТТ удовлетворяли этому требованию, причем по меньшей мере 85% пациентов в каждой группе, подлежащей лечению (НВР (пропионат галобетазола): 87% или 20/23, ВЕН (носитель): 85% или 17/20), имели умеренный показатель ODS, при этом у остальных пациенты имели показатель ODS сильно выражено/очень сильно выражено.

В этом исследовании "успешность лечения" указывается с оценкой 0 или 1 для общей степени тяжести заболевания (ODS) и клинических признаков и симптомов псориаза. Кроме того, термин "улучшенный" относится к по меньшей мере двум (2) классам оценки степени тяжести по сравнению с исходным уровнем для общей степени тяжести заболевания (ODS) и клинических признаков и симптомов псориаза. Примечание: дихотомизация баллов по клиническим признакам и симптомам псориаза будет исключать субъектов с базовыми оценками 0 или 1, если соответствующий балл на 8-й день или день 15 не будет более 1.

Как показано на фиг. 1, показатель ODS остался неизменным (изменение равно 0) на 15-й день для большинства пациентов контрольной группы с носителем (18/20; 90%), при этом оставшиеся испытуемые, в лучшем случае, улучшали на один балл. Только 21,7% (5/23) субъектов НВР не изменили балл по шкале ODS на 15-й день, а оставшиеся пациенты имели снижение от 1 до 3 баллов.

Предполагалось, что крем с галобетазолом будет более эффективным, чем пена галобетазола, поскольку кремы определяются как более окклюзионные. Однако результаты эффективности для композиции, представленной в табл. VI, были значительно лучше, чем результаты, полученные в исследованиях на одобрение FDA крема Ultravate® (пропионат галобетазола).

Фактически, результаты "успешного лечения" для композиции, представленной в табл. VI, были определены как равные или лучшие, чем результаты, опубликованные для всех других форм местных стероидных продуктов класса 1, содержащих галобетазол, флуоцинонид и даже пропионат клобетазола, который считается самым мощным стероидом. (см. табл. VII).

Таблица VII. Успешность лечения

Одобренные FDA местные продукты кортикостероидов класса 1 (исследуемые лекарства 1-9) и композиция, представленная в Таблице II в настоящем документе (исследуемые лекарства 10 и 11)				
Успешность лечения (или улучшение) через 2 недели**				
Исследуемое лекарство	Результаты	Контрольное лекарство	Результаты	Год одобрения
1 Крем Ultravate® (пропионат галобетазола) (Исследование 1)	3/38 (7,9%)	Носитель	0/39 (0,0%)	1991

2	Крем Ultravate® (пропионат галобетазола) (Исследование 2)	7/40 (17,5%)	Носитель	0/40 (0,0%)	1991
3	Temovate® E (пропионат клобетазола) ITT	12/51 (22%)	Носитель	1/46 (2%) (включает очищенный и наилучший)	1994
4	Лосьон Пропионат клобетазола ITT <i>4-недельное исследование</i>	30/82 (36,6%)	Temovate E (пропионат клобетазола)	33/81 (40,7%)	2003
5	Лосьон Пропионат клобетазола PP <i>4-недельное исследование</i>	27/76 (35,5%)	Temovate E (пропионат клобетазола)	32/75 (42,7%)	2003
6	Vanos® (флуоцинонид) QD ITT	19/107 (18%)	Vanos (флуоцинонид) BID	33/107 (31%)	2005
7	Vanos® (флуоцинонид) QD PP	18/90 (20%)	Vanos (флуоцинонид) BID	31/97 (32%)	2005
8	Пена Olux® E (пропионат клобетазола) ITT	41/253 (16%)	Мазь Temovate (пропионат клобетазола)	38/121 (31%)	2007
9	Olux® E (пропионат клобетазола) PP	39/234 (17%)	Мазь Temovate (пропионат клобетазола)	34/111 (31%)	2007
10	Настоящее изобретение (пропионат галобетазола) ITT	12/23 (52,2%)	Носитель	0/20 (0,0%)	В настоящее время в процессе
					разработки
11	Настоящее изобретение (пропионат галобетазола) PP	12/22 (54,5%)	Носитель	0/20 (0,0%)	В настоящее время в процессе разработки

** Примечание. Исследования 4 и 5 показывают результаты, собранные через 4 недели лечения. Все остальные показывают результаты, собранные только через 2 недели лечения.

BID - дважды в день; ITT - выборка "пациенты, начавшие получать лечение" (Intent to Treat Population); PP - выборка "пациенты, выполнившие условия протокола" (Per Protocol Population); QD - один раз в день.

Следует отметить, что на протяжении многих лет FDA меняло параметры, определяющие клинический "успех", и постепенно повышало уровень эффективности "успешности лечения". Результаты, полученные со вспениваемой композицией пропионата галобетазола согласно настоящему изобретению, были неожиданно сильными. Результаты с кремом Ultravate®, показанные в первых двух строках табл. VII

успешности лечения, были поданы в FDA в качестве основы для одобрения NDA. Следует также отметить, что результаты, достигнутые с помощью вспениваемой композиции пропионата галобетазола согласно настоящему изобретению, превосходят результаты, достигнутые с использованием крема Ultravate® и являются такими же хорошими или лучше, чем для любых других местных кортикостероидов класса I.

Пропионат клобетазола, как правило, считается более мощной стероидной молекулой, чем пропионат галобетазола. Как показано в табл. VII, в результатах клинического исследования, которое послужило основой для одобрения FDA пены Olux® E, сообщалось о 16% пациентов, получавших пену Olux® E, и о 31% контрольных субъектов, получавших мазь Temovate® (0,05% пропионата клобетазола), которые достигли "успеха лечения". Неожиданно то, что включение пропионата галобетазола (в отличие от пропионата клобетазола) в состав пены, аналогичной пене Olux® E, обеспечило "успешность лечения" у 52,2% лечившихся пациентов по сравнению с 16% пациентов, которых лечили пеной Olux® E.

"Успешность лечения" 52% для композиции, представленной в табл. VI, является неожиданной, поскольку аналогичная композиция пены Olux® E, содержащая более мощную молекулу (т.е. пропионат клобетазола), достигла только 16%. Эти результаты действительно неожиданны с учетом относительной силы пропионата галобетазола и пропионата клобетазола. Можно было ожидать, что тот же состав, включающий галобетазол (т.е. композиция из табл. VI), который считается менее сильным, чем клобетазол, будет менее эффективным, чем пена Olux® E. Эти результаты показывают неожиданные благоприятные терапевтические эффекты, достигаемые при использовании композиции согласно настоящему изобретению.

Пример 4. Стабильность композиции.

Композицию готовили в соответствии с настоящим изобретением с использованием состава, табл. VI выше. Композицией наполняли баллоны, которые были заряжены пропеллентом. Содержимое баллона анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на содержание пропионата галобетазола и соответствующих продуктов разложения. Также измеряли pH содержимого баллона. Дополнительные баллоны помещали для испытания на стабильность при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$, условия долгосрочного хранения ICH. Свежие образцы анализировали после 1-, 3-, 6-, 9-, 12- и 18-месячного хранения.

Результаты анализа наносили на график относительно продолжительности хранения в месяцах. Линейную регрессию определяли для данных анализа. Для линейной регрессии был определен 95%-ный односторонний нижний доверительный интервал. Полученный прогнозируемый срок годности неожиданно превышал 36 месяцев, как показано на фиг. 3.

Результаты разложения наносили на график относительно продолжительности хранения в месяцах. Линейную регрессию определяли для данных разложения. Для линейной регрессии был определен 95%-ный односторонний верхний доверительный интервал. Полученный прогнозируемый срок годности неожиданно превышал 36 месяцев, как показано на фиг. 4.

Неожиданно то, что никаких существенных изменений и никакой тенденции не наблюдалось в отношении pH для небуферизованной композиции. Поэтому формальный статистический анализ не проводился с данными по pH для прогнозирования срока годности. Данные о pH приведены на фиг. 5.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на приведенный выше пример, следует понимать, что модификации и вариации находятся в пределах сущности и объема изобретения. Соответственно, изобретение ограничивается только следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вспениваемая фармацевтическая композиция, содержащая:
 - a) пропионат галобетазола;
 - b) алифатический спирт;
 - c) по меньшей мере один структурирующий пену агент, включающий один или более жирных спиртов, неионных сурфактантов или их комбинации;
 - d) полиол; и
 - e) воду,
 причем композиция не содержит буфера.
2. Композиция по п.1, где алифатический спирт представляет собой метиловый, этиловый, изопропиловый или бутиловый спирт или их смесь.
3. Композиция по п.1, где жирный спирт выбран из группы, состоящей из лаурилового спирта, миристилового спирта, цетилового спирта, лаурилового спирта, стеарилового спирта, октилдодеканола и их комбинаций.
4. Композиция по п.1, где полиол выбран из группы, состоящей из глицерина, пропиленгликоля, бутиленгликоля, дипропиленгликоля, пентиленгликоля, гексиленгликоля, полиэтиленгликоля и их комбинаций.
5. Композиция по п.1, где по меньшей мере один структурирующий пену агент включает этоксили-

рованный спирт.

6. Композиция по п.5, где этоксилированный спирт представляет собой полиоксил-20-цетостеариловый эфир.

7. Композиция по п.1, где по меньшей мере один структурирующий пену агент представляет собой комбинацию одного или более из следующих веществ: цетилового спирта, стеарилового спирта и этоксилированного спирта.

8. Композиция по п.1, где по меньшей мере один структурирующий пену агент представляет собой эмульгирующий воск, НФ.

9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая ингибитор коррозии металлической тары, где ингибитором является бензойная кислота в количестве менее 0,005 мас. %.

10. Композиция по п.1, имеющая рН 4,0-6,3, предпочтительно 5,0-5,5.

11. Композиция по п.1, дополнительно содержащая пропеллент, выбранный из пропана, н-бутана, изобутана, н-пентана, изопентана, дихлордифторметана, дихлортetraфторэтана, октафторциклобутана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1-дифторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и смесей двух или более из указанных пропеллентов.

12. Композиция по п.11, где уровень пропеллента обеспечивает оптимальное качество пены с получением традиционных характеристик жесткости (муссоподобности) и термолабильности (быстрое разрушение).

13. Композиция по п.12, где пропеллент включает пропан, н-бутан, изобутан или любую их комбинацию.

14. Композиция по любому из пп.1-13, дополнительно содержащая один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из одного или более дополнительных терапевтических агентов, красителей, консервантов, агентов для регулирования вязкости и ароматизаторов.

15. Композиция по любому из пп.1-14, имеющая приемлемый срок годности более 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 месяцев.

16. Композиция по п.15, для которой срок годности определяют при условиях долгосрочного хранения в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) на основе:

а) 95%-ного одностороннего нижнего доверительного интервала линейной регрессии в испытаниях пропионата галобетазола;

б) 95%-ного одностороннего верхнего доверительного интервала линейной регрессии для продуктов разложения пропионата галобетазола; или

с) стабильности рН композиции.

17. Вспениваемая композиция, стабильная при хранении, содержащая, мас. %:

а) от 0,02 до 0,10% пропионата галобетазола;

б) от 40 до 60% этилового спирта;

с) от 0,1 до 5,0% эмульгирующего воска НФ;

д) от 0,05 до 1,0% цетостеарилового спирта;

е) от 0,05 до 1,0% полиоксил-20-цетостеарилового эфира;

ф) от 1 до 10% пропиленгликоля;

г) от 30 до 40% воды; и

h) менее 0,001% бензойной кислоты в качестве ингибитора коррозии металлической тары,

где композиция имеет рН между 4,0 и 6,3.

18. Композиция по п.17, содержащаяся в подходящем контейнере, дополнительно содержащая пропан, н-бутан, изобутан или их комбинации в количестве от 3,25 до 5,75 мас. %.

19. Композиция по п.18, где пропеллент содержится в количестве от 3,5 до 4 мас. %.

20. Композиция по п.17, где композиция имеет приемлемый срок годности более 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 месяцев.

21. Композиция по п.20, где срок годности определяют при условиях долгосрочного хранения в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) на основе:

а) 95%-ного одностороннего нижнего доверительного интервала линейной регрессии в испытаниях пропионата галобетазола;

б) 95%-ного одностороннего верхнего доверительного интервала линейной регрессии для продуктов разложения пропионата галобетазола; или

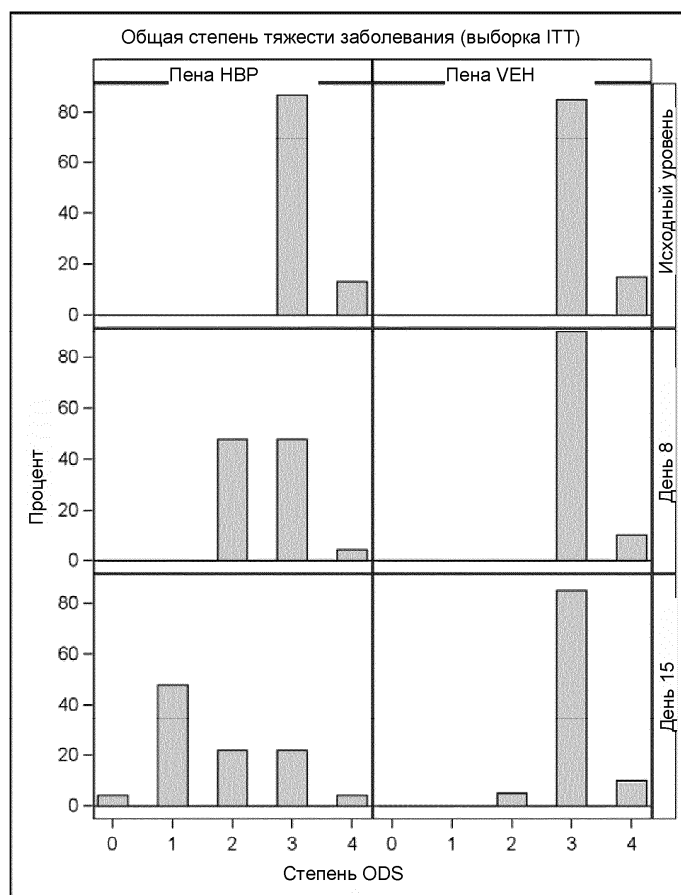
с) стабильности рН композиции.

22. Способ лечения субъекта, имеющего кожное заболевание, состояние или расстройство или подверженного риску кожного заболевания, состояния или расстройства, путём местного введения композиции по любому из пп.1-21 субъекту, нуждающемуся в этом.

23. Способ по п.22, где кожное заболевание, состояние или расстройство представляет собой дерматоз, чувствительный к кортикостероидам.

24. Способ по п.22, где введение не снижает трансэпидермальную потерю воды (TEWL) на обработанном участке введения и не повышает гидратации кожи на обработанном участке введения.

Общая степень тяжести заболевания (ODS) – исходная и через 8 и 15 дней (выборка ИТТ)*



ИТТ - выборка «пациенты, начавшие получать лечение» (т.е. включает всех пациентов, кому вводили лекарство)

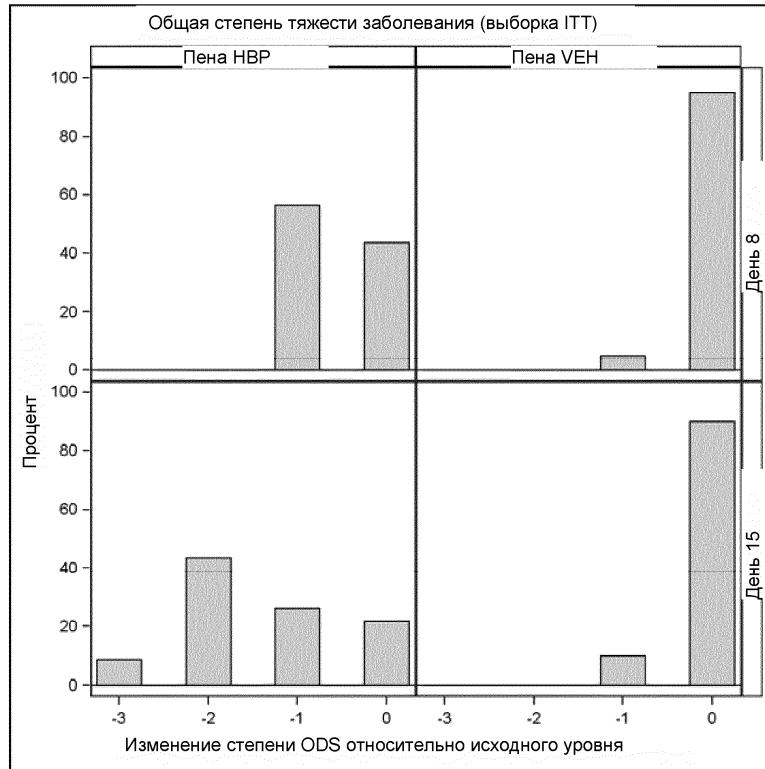
РР - выборка «пациенты, выполнившие условия протокола» (т.е. пациенты, которых лечили согласно протоколу исследования)

НВР - пропионат галобетазола

VEH - носитель

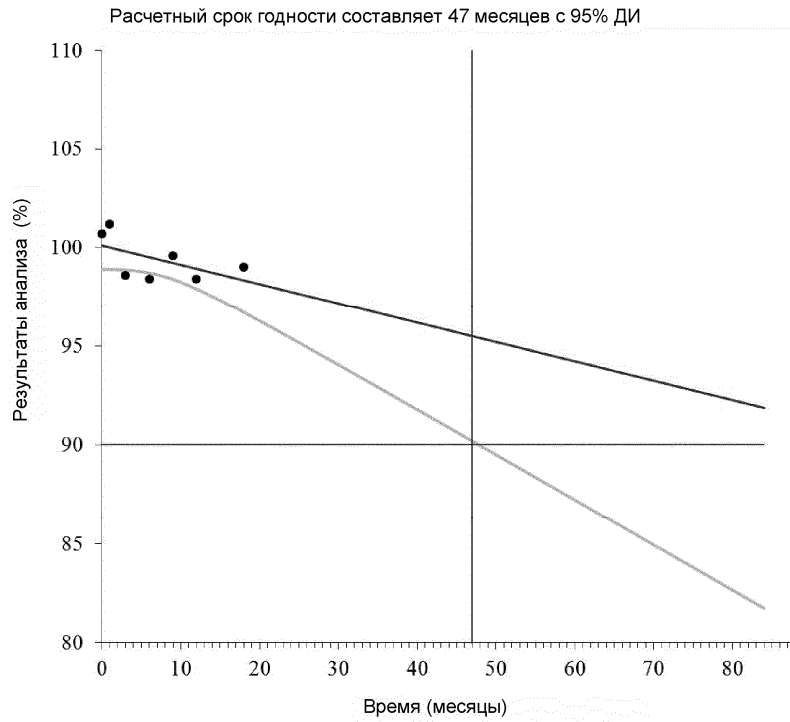
Фиг. 1

Изменение степени ODS через 8 и 15 дней (выборка ИТТ)*



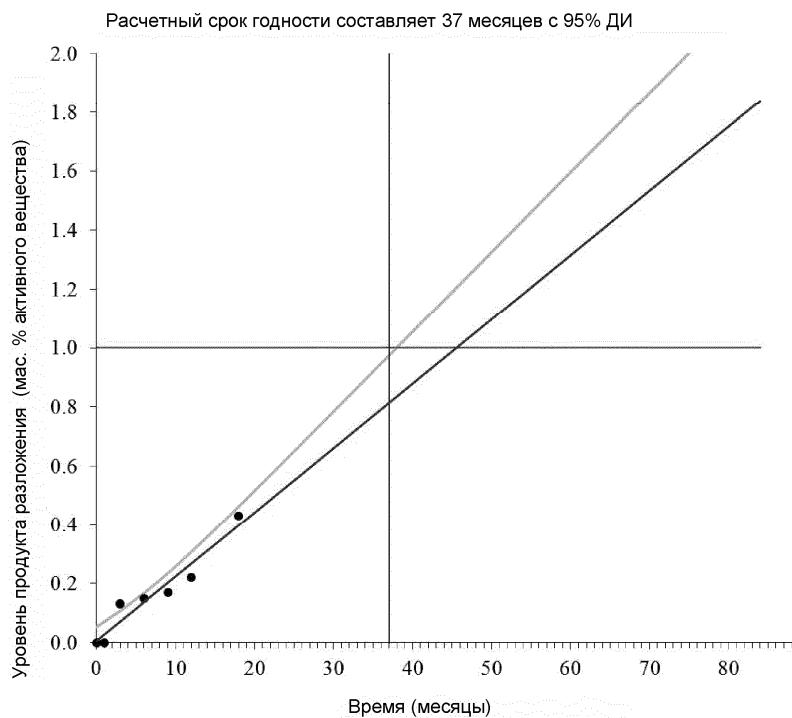
Фиг. 2

Предполагаемый срок годности на основании анализа пропионата галобетазола при 25°C и 60% относительной влажности



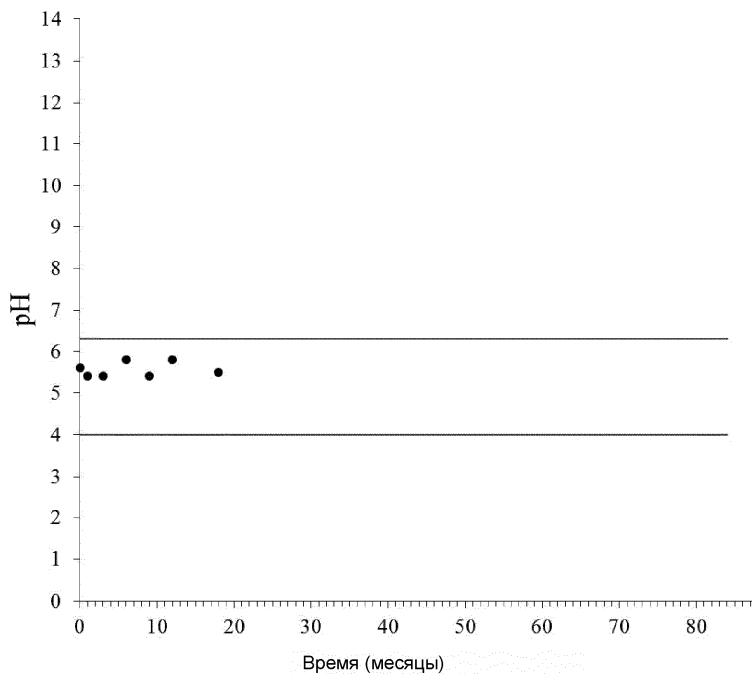
Фиг. 3

Предполагаемый срок годности на основании продукта разложения пропионата галобетазола при 25°C и 60% относительной влажности



Фиг. 4

Стабильность pH согласно одному варианту осуществления изобретения



Фиг. 5

